Über den Wert der Kreatin-Bestimmung im Harn von Rindern vor und nach der Geburt

Eva Schmid

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0031

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof.Dr. M. Rüsse

Über den Wert der Kreatin-Bestimmung im Harn von Rindern vor und nach der Geburt

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
Fachbereichs Tiermedizin der Ludwigs-Maximilians-Universität
München

von
Eva Schmid
aus
Nürnberg

München
1979

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Kräußlich

Referent: Prof. Dr. M. Rüsse

Korreferent: Prof. Dr. G. Dirksen

Tag der Promotion: 23. Februar 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis Seite

1.	Einleitung	1
2.	Literatur	2
2.1.	Chemische Aufbau und Synthese	2
2.2.	Vorkommen von Kreatin	5
2.3.	Kreatinstoffwechsel	9
2.4.	Kreatininausscheidung	12
2.5.	Kreatinausscheidung	14
3.	Material und Methode	23
3.1.	Tiermaterial	23
3.2.	Gewinnung der Proben	23
3.3.	Reagenzien und Geräte	24
3.4.	Bestimmung von Kreatin	25
3.5.	Herstellung der Lösungen	26
3.6.	Herstellung des Bestimmungsansatzes	27
3.7.	Statistische Auswertung	28
4.	Eigene Untersuchungen	29
4.1.	Bestimmung des experimentellen Fehlers	29
4.2.	Gruppe I, Spontangeburten	29
4.3.	Gruppe II, Kaiserschnitte	37
5.	Diskussion	41
6.	Zusammenfassung	45
7.	Literaturverzeichnis	47

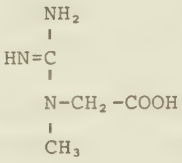
1. Einleitung

Beim Rind wird der Ablauf der Involution der Gebärmutter nach der Geburt durch die subjektive Beurteilung von per rectum erhobenen Tastbefunden vorgenommen. Die von vielerlei Faktoren abhängende, unterschiedliche Zeitdauer der Rückbildungsvorgänge ermöglicht keine genaue Abgrenzung physiologischer und pathologischer Vorgänge. Auf der Suche nach objektiven Daten zur Erkennung von Puerperalstörungen - speziell Verzögerungen der Involution - wurde mir die Aufgabe übertragen zu untersuchen, ob die Bestimmung der Kreatinkonzentration im Harn einen diagnostischen Wert besitzt. Entsprechende Untersuchungen im humanmedizinischen Bereich erbrachten sehr unterschiedliche Ergebnisse und Auslegungen.

2. Literatur

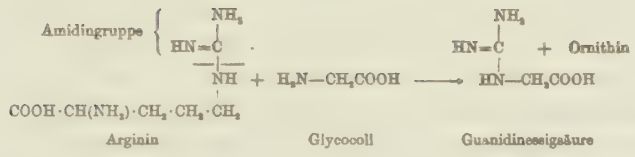
2.1. Chemischer Aufbau und Synthese

Kreatin chemisch Methylguanidinoessigsäure, mit der Strukturformel

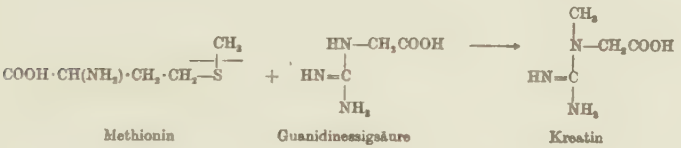


wurde bereits 1835 von Chevreul in der Muskelsubstanz gefunden und 1847 von Liebig aus dem Fleischextrakt gewonnen. Letzterer fand gleichzeitig das Anhydrit des Kreatins und nannte es Kreatinin.
Die Biosynthese des Kreatins vollzieht sich in 2 Stufen aus den 3 Aminosäuren Arginin, Glykokoll und Methionin (Bloch et al., 1940; 1941a; Borsook et al., 1940; 1941).
In Organschnitten, Organhomogenaten und zellfreien Organextrakten wurde in In-vitro-Experimenten die Kreatinsynthese als stufenweiser, fermentativer Aufbau erkannt. Die Hauptorgane der Kreatinbildung sind die Leber, die Niere (Jorde, 1955; Bloch et al., 1940; 1941a; Borsook et al., 1941) und die Bauchspeicheldrüse (Walker et al., 1959b).

Das Enzym Arginin-Glycin-Transamidase katalysiert die Bildung von Guanidinessigsäure (Glycocyamin) aus Arginin und Glykokoll (Leuthardt, 1963).



Durch die Guanidinoacetat-Methyl-Transferase wird dann in der Leber das Glycocyamin durch Methionin zu Kreatin methyliert (Borsook et al., 1940; Cantoni et al., 1954). Bei dieser Reaktion wird Adenosintriphosphat verbraucht (Borsook et al., 1947; Leuthardt, 1963).



Verschiedene Autoren fanden, daß sowohl in der Skelettmuskulatur (Menne, 1942; Lehnhartz et al., 1941) als auch im Herzmuskel (Fisher et al., 1937) Transmethylasen vorhanden sind, die aus Glycocyamin Kreatin aufbauen können. Dies stimmt mit den Versuchen von Barrenscheen und Pany (1948) überein, die in vitro nachweisen konnten, daß aus Glycocyamin und einem Methylgruppendonator in der quergestreiften Muskulatur Kreatin gebildet wird. Diese extrahepatische Kreatinsynthese ist aber normalerweise unbe-

deutend und macht nur etwa 12% der hepatogenen Synthese aus. (Gerber et al., 1962)

Der direkte und indirekte Einfluß der Leber auf den Kreatinstoffwechsel im Organismus zeigt sich einerseits durch ihre Kreatinproduktion und andererseits durch ihren Einfluß auf die extrahepatische Kreatinsynthese. Die funktionelle Ausschaltung der Leber durch eine experimentell erzeugte Dystrophie des Organs führt bei Ratten zu einem Verlust der in der Leber stattfindenden Kreatinproduktion. Jorde (1955) fand, daß trotz hierbei entstandener großer Kreatinverluste über den Urin, kurzfristig das Bild eines Kreatinüberschusses im Organismus besteht, was für eine zeitweilige kompensatorische Steigerung der extrahepatischen Kreatinbildung spricht. Der Kreatingehalt der Organe liegt dabei im Normalbereich. Bei länger bestehender Leberschädigung und im Stadium der Heilung scheint aber ebenfalls eine Störung der extrahepatischen Kreatinproduktion einzutreten und es entwickelt sich das Bild einer Kreatinverarmung im Organismus, die durch eine nun einsetzende Verminderung der Gesamtkreatinproduktion verursacht wird. Die Funktionsfähigkeit der Leberzellen scheint also nicht nur für die hepatische Kreatinproduktion von Bedeutung zu sein, sondern auch eine Voraussetzung für die extrahepatische Kreatinbildung darzustellen. Jorde nimmt an, daß dies durch die Verminderung der Bildung der Aminosäurevorläufer des Kreatins und durch Transmethylierungsstörung bedingt sei.

Während Hunter (1928) den endogenen und exogenen Kreatinstoffwechsel als streng getrennt ansieht und eine völlige Unterscheidung endogener und exogener Kreatinurie fordert, fanden andere Autoren, daß der Körper auch durch die Nahrung zugeführtes Kreatin verwerten kann, es wird enteral

vollständig absorbiert (Chanutin, 1926; Jorde, 1955), wobei aber zu berücksichtigen ist, daß nur Fleischnahrung Kreatin enthält (Probst, 1919). Pflanzliche Nahrung ist frei von Kreatin (Linneweh, 1927).
Zahlreiche Kreatinbelastungsversuche sprechen für eine einheitliche Verwertung und Umsetzung von endogenem und exogenem Kreatin. Nach oraler Kreatinbelastung erscheinen bei Gesunden nur etwa 0-20% des zugeführten Kreatins im Harn. Ascorbinsäure fördert hierbei einheitlich die Retention des exogenen Kreatins. Individuelle Unterschiede in der Retentionsrate ergeben sich hierbei aus der Kreatinsättigung der Gewebe und der Stoffwechselsituation der Einzelperson. Der größte Teil des exogenen Kreatins wird am 3.-4. Belastungstag ausgeschieden, offenbar nachdem der Bedarf der Gewebe gedeckt ist. (Jorde, 1955; Bernhardt, 1977). Die Kreatinsynthese des Körpers kann sich aber auch nach exogener Kreatinbelastung dem Bedarf anpassen. (Walker, 1959a; 1960; 1961.) Bernhardt (1977) fand, daß nach einmaliger Zufuhr von Kreatin bei Patienten mit einer Myopathie 50-100% des exogenen Kreatins im Harn wieder ausgeschieden wird. Nach längerdauernder exogener Kreatinversorgung vermindert sich aber bei einer Vielzahl der Patienten, trotz Fortbestehen der Muskelerkrankung, die Kreatinausscheidung auf besonders niedrige Werte.

2.2. Vorkommen von Kreatin

Etwa 98% des Kreatinbestandes des Organismus entfallen auf die Muskulatur (Bürger, 1919; Borsook et al., 1947a). 50-60% des Gesamtkreatins liegen dabei im ruhenden Muskel

in Form von Kreatinphosphorsäure vor. (Fiske et al., 1927) Zur gleichen Zeit konnte Eggleton (1927) Kreatinphosphat in der Muskulatur nachweisen. In der ruhenden, quergestreiften Muskulatur des Frosches fand er 50-70mg Kreatinphosphat/100g Muskulatur; bei extremer Ermüdung lagen die Werte bis zu 50% tiefer. Myers und Mitarbeiter (1913; 1940) stellten fest, daß Kreatinphosphat in der Muskulatur als Dikaliumsalz vorliegt, das unter Abspaltung von 1 Mol Phosphorsäure und 2 Mol Kalium Kreatin liefern kann. Die funktionelle Verknüpfung von Kreatin und Kalium in der Muskelzelle zeigt sich in ihrer parallel verlaufenden Abnahme im experimentell atrophischen Muskel nach Denervierung (Menne, 1952; Bogatzki et al., 1951) und in der parallel verlaufenden Ausscheidung von Kreatinin und Kalium im 24-Stundenharn (Muldowney et al., 1957). Der Anteil des Phosphokreatins innerhalb der Muskulatur schwankt sehr. Am größten ist er im weißen (schnell reagierenden) Skelettmuskel und fällt dann ab über den roten Skelettmuskel, den Herzmuskel zur glatten Muskulatur (Lohmann et al., 1956). Ebenso wie sie in der Muskulatur des Einzelnen in unterschiedlichen Konzentrationen zu finden ist, variiert die Kreatinkonzentration der Muskulatur einer bestimmten Spezies sehr stark (Hunter, 1922). Es werden aber auch Beispiele genannt, wie das Kaninchen, wo unter gleichen Haltungs- und Fütterungsbedingungen ziemlich konstante Kreatinkonzentrationen der Muskulatur verschiedener Einzeltiere gefunden wurden (Myers et al., 1913). Der Kreatin- und Kreatininstoffwechsel und mit ihm der Kreatingehalt der Muskulatur des einzelnen Individuums ändert sich aber im Laufe des Lebens. Er vermehrt sich stetig während des Wachstums, bis er schließlich beim Erwachsenen sein Maximum erreicht (Hunter, 1922). Mit dem Erlöschen der Sexual-

drüsenfunktion nimmt er wieder ab und entspricht dem bei Kindern vor Eintritt der Pupertät (Lasch, 1932).

Der durchschnittliche Gehalt der menschlichen Skelettmuskulatur beträgt normalerweise 400-500mg% und der des Herzmuskels 250mg%. Der Kreatingehalt des Gehirns wird mit 129mg% angegeben (Milhorat, 1953; Cretius, 1957a). In weitem Abstand, mit etwa 1/12 des Kreatingehaltes des Skelettmuskels folgt der nicht schwangere Uterus. (Milhorat, 1953; Menne, 1958; Cretius, 1957a). Verschiedene Autoren konnten zeigen, daß eine Korrelation zwischen dem Funktionszustand des Uterus und seinem Gehalt an energiereichen Phosphaten (Adenosintriphosphat und Kreatinphosphat) besteht. Im nicht funktionsfähigen Uterus unreifer Kaninchen und im Uterus ausgewachsener Tiere nach Kastration, scheint sowohl das kontraktile, als auch das energieliefernde System unvollständig zu sein. Menkes und Csapo (1952) fanden bei diesen Tieren eine geringe Adenosintriphosphatkonzentration der Uterusmuskulatur und kein Kreatinphosphat. Mit dem Einsetzen der sexuellen Reifung und der Östrogenproduktion der Ovarien beginnt sich der Gehalt an ATP zu erhöhen und Kreatinphosphat kann in Abhängigkeit vom Cyclus in unterschiedlicher Höhe in den Uterusmuskelzellen nachgewiesen werden.

Den gleichen Anstieg an energiereichen Phosphaten konnte er bei ovarektomierten Tieren nach Östrogenapplikationen nachweisen. Hat der Gehalt an energiereichen Phosphaten eine bestimmte Höhe erreicht, so steigt ihre Konzentration trotz fortgeführter Östrogenapplikation nicht weiter an. Der zusätzliche Bedarf an Energie wird nun wahrscheinlich durch einen zunehmenden Umsatz der energiereichen Phosphate kompensiert. Ähnlich ist es während der Trächtigkeit. Beim

Kaninchen steigt der Gehalt an energiereichen Phosphaten bis zum 20. Tag der Trächtigkeit an, nach dieser Zeit erfolgt keine weitere Zunahme, eher eine Abnahme, die mit dem allmählichen Anstieg der Muskelaktivität und pharmakologischen Reaktivität zusammentrifft. Um den Uterus in der Schwangerschaft zu einer gegenüber dem nicht graviden Zustand höheren Leistungen zu befähigen, kommt es auch im menschlichen Uterus durch eine vermehrte Östrogeneinwirkung (Corner et al., 1953), besonders in der ersten Schwangerschaftshälfte zu einem Anstieg der Energiedonatoren im Myometrium auf etwa das Doppelte der Ausgangswerte (Cretius, 1957b; Kumar et al., 1962). Cretius (1957a) fand im nicht schwangeren Uterus der Frau einen Kreatinphosphatgehalt von durchschnittlich 1,21µmol. Während der Menopause und im Klimakterium lagen die Werte bei 0,85µmol. Im schwangeren Uterus erreichte der Kreatinphosphatgehalt im Schnitt einen Wert von 2,72µmol, was den von Menne und Mitarbeitern (1961) gefundenen Werten bei Untersuchungen der Uterusmuskulatur, die sie im Verlauf von Kaiserschnitten gemacht haben, entspricht. Die Konzentrationsveränderungen (Menkes et al, 1952) und die Verteilung von ATP und Kreatinphosphat im nicht schwangeren und schwangeren Uterus ist analog zu den kontaktilen Proteinen durch einen Abfall vom Corpus Uteri zur Zervix gekennzeichnet (Cretius, 1957b; 1957; 1957a; Kumar et al., 1962).

Auch im Blut kommt Kreatin in unterschiedlichen Konzentrationen vor. Die durchschnittliche Grenze des Serumkreatingehaltes liegt beim Menschen bei 0,5-0,6mg%. Im allgemeinen haben Frauen einen höheren Serumkreatingehalt als Männer (Hunter et al., 1918). Bernhardt (1977) gibt für Männer einen Serumkreatingehalt von 0,7mg/100ml an. Bei Frauen

liegt dieser Wert mit 1,05mg/100ml etwas höher. Hunter et al. (1918) konnten zeigen, daß Kreatin mit 6-9mg/100ccm gegenüber einem Plasmaanteil von 0,4-0,6mg/100ccm hauptsächlich in den Blutkörperchen angereichert ist. Im Durchschnitt enthält Vollblut etwa 3mg Kreatin/100ml. Der Kreatingehalt der Erythrozyten nimmt mit dem Alter der Zellen ab. (Griffiths et al., 1967)

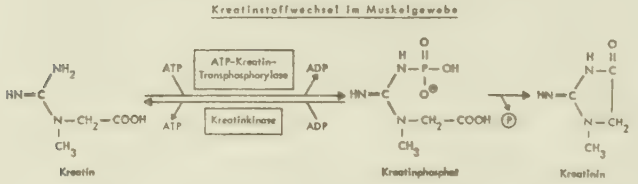
Milchkälber haben mit 2,78mg% einen höheren Kreatinspiegel im Serum als Färsen mit 2,59mg%. Bei Kühen liegt die durchschnittliche Serumkonzentration bei 2,36mg%. Es besteht eine negative Beziehung zwischen der Milchmenge, die eine Kuh gibt und ihrer Kreatinkonzentration im Serum. (Diedrich, 1968.) Der Kreatingehalt der Kuhmilch entspricht mit 2,6mg% dem des Blutes. (Lintzel, 1957)

Ebenso wie beim Menschen, (Hunter et al., 1918) konnte auch bei der Kuh ein Einfluß der Trächtigkeit auf den Kreatingehalt des Serums nachgewiesen werden. In den ersten vier Monaten der Trächtigkeit nimmt die Kreatinkonzentration im Serum ab. Nach dieser Zeit steigt sie wieder an und erreicht im letzten Monat der Trächtigkeit mit durchschnittlich 2,81mg% ein Maximum. Im Puerperium fällt der Kreatingehalt des Serums wieder auf die Normalwerte zurück (Diedrich, 1968).

2.3. Kreatinstoffwechsel

Das bei der Muskelarbeit aufgespaltene Kreatinphosphat wird nicht in jedem Fall wieder quantitativ durch Adenosintriphosphat rephosphoryliert. Etwa 1,3-2% des Kreatingehalts

werden in der Leber, der Niere und der Muskulatur in das Anhydrit des Kreatins, das Kreatinin umgewandelt und mit dem Harn ausgeschieden. (Bloch et al., 1941; Buddecke, 1971; Borsook et al., 1947a; Hahn et al., 1923.)
Die Reaktion ist im Organismus irreversibel, wie Bloch und Schönheimer (1941a) durch Verabreichung mit isotopem Stickstoff markiertem Kreatin und Kreatinin zeigen konnten. Der isotope Stickstoff wurde allein in Form von Kreatinin ausgeschieden.



(Buddecke, 1971)

Über die Umwandlung von Kreatin in Kreatinin im Organismus bestehen verschiedene Ansichten. Gottlieb und Stangassinger (1907) setzten verschiedenen Organextrakten und Körperflüssigkeiten Kreatin und Kreatinin zu und fanden eine Veränderung der zugesetzten Stoffe. Sie schlossen daraus, daß in den Flüssigkeiten Fermente vorhanden sein müßten, die sowohl Kreatin und Kreatinin abbauen, als auch Kreatin in Kreatinin umwandeln. Hahn und Mitarbeiter (1920; 1923) stellten in vitro fest, daß sich in wässriger Lösung zwischen Kreatin und Kreatinin ein Gleichgewichtszustand einstellt, der im wesentlichen von dem pH-Wert der Lösungen abhängig ist; saure Reaktionen begünstigen den Übergang von

Kreatin in Kreatinin, alkalische Reaktionen die Hydratation des Kreatinins in Kreatin. Sie sehen daher die Hydratation in der Muskulatur ebenso als einen rein chemisch-physikalischen Vorgang an. Borsook und Dubnoff (1947a) sind ebenfalls der Meinung, daß in vivo die Kreatininbildung ein chemisch-physikalischer Vorgang sei, sie fanden daher, daß das Harnkreatinin nicht aus freiem Kreatin, sondern aus Phosphokreatin entsteht. Die konstante Kreatininausscheidung des einzelnen Individuums kommt ihrer Meinung nach daher, daß der Gehalt der Muskulatur an Kreatinphosphorsäure fixiert ist. Gegen eine alleinige, nichtenzymatische Hydrolyse spricht sich Jorde (1955) aus. Er fand, daß exogen zugeführtes Kreatin und Kreatinphosphorsäure innerhalb eines so kurzen Zeitraumes in Kreatinin übergeführt und ausgeschieden werden kann, daß wahrscheinlich neben einem chemisch-physikalischen Vorgang auch ein enzymatischer Vorgang mit angenommen werden muß.

Der hohe Anteil des Kreatins in der Muskulatur entspricht seiner physiologischen Aufgabe, die es im Zusammenhang mit der Muskelkontraktion zu erfüllen hat. Den beiden energiereichen Phosphaten ATP und Kreatinphosphat kommt eine grundsätzliche Bedeutung für die Arbeitsfähigkeit der Muskeln zu. (Karlson, 1974; Scheunert, 1965; Buddecke, 1971.) Sie bilden mit den kontraktilen Proteinen eine funktionelle Einheit. Die Bedeutung des Kreatinphosphates liegt darin, daß man es als einen indirekten Energiespender ansehen kann, der jederzeit, auch bei völligem Sauerstoffmangel, schnell in Anspruch genommen werden kann, um das bei der Muskelarbeit abgebaute ATP zu regenerieren. Es überträgt seine energiereiche Bindung mit Hilfe der Kreatin-Kinase auf das

entstandene ADP. Die Phosphorylierung des Kreatins durch ATP ist ein reversibler Vorgang. Zur Rephosphorylierung von Kreatin in Ruhe dient wiederum das ATP.
Die Übertragung des Phosphatrestes von ATP auf Kreatin wird durch eine spezifische ATP-Kreatin-Transphosphorylase katalysiert.
Die Hauptenergie für die Kreatinphosphat- und ATP-Resynthese stammt aus dem Kohlenhydratabbau bis zu CO_2 und H_2O (aerobe Glykolyse). Bei ungenügender O_2-Zufuhr tritt jedoch die aus Glukose stammende Brenztraubensäure nicht in den Citronensäurezyklus ein, sondern wird zu Milchsäure reduziert (anaerobe Glykolyse). Dieser Prozeß ergibt eine viel kleinere Netto-Produktion an energiereichen Phosphatbindungen. Bei sehr schwerer Muskelarbeit kann die aerobe Resynthese der als Energiereserven fungierenden Substanzen nicht mit dem Verbrauch Schritt halten, es wird dann Kreatinphosphat zur Resynthese von ATP herangezogen und der Wiederaufbau von Kreatinphosphat erfolgt mittels der aus dem anaeroben Glukoseabbau zu Milchsäure stammenden Energie.

2.4. Kreatininausscheidung

Kreatinin stellt als Abbauprodukt des Kreatins eine Stoffwechselschlacke ohne Nierenschwelle dar. Es ist in den Glomeruli ultrafiltrierbar, ohne daß eine tubuläre Rückresorption oder zusätzliche Sekretion für die gesunde Niere des Menschen angenommen wird. (Lehr, 1958; Rothauge et al., 1959.) Dieser Ausscheidungsmechanismus beim Menschen läßt es zu, Kreatinin als Clearancesubstanz zur Messung der glomerulären Filtrationsrate in der Nierendiagnostik heranzuziehen. Die Verhältnisse der Niere des Menschen hinsicht-

lich der alleinigen glomerulären Filtration des Kreatinins lassen sich auf den Hund (Selkert et al., 1952), auf das Pferd (Ketz et al., 1956) und das Kaninchen übertragen (Grant, 1953). Anders dagegen liegen die Verhältnisse beim Wiederkäuer (Ladd et al., 1957). Bei erwachsenen Ziegen und Schafen spricht die endogene und exogene Kreatininclearance für eine tubuläre Rückresorption des Kreatinins (Ketz, 1960a). Ebenso wurde für das Kalb eine tubuläre Rückresorption und beim Rind eine zusätzliche tubuläre Sekretion des Kreatinins festgestellt (Ketz, 1960b).

Die Kreatininausscheidung des einzelnen Individuums ist weitgehend konstant und proportional der Muskelmasse. Bloch und Mitarbeiter (1941) fanden in Versuchen mit N^{15} markiertem Kreatin, daß die Kreatininausscheidung des Menschen im Mittel 22mg/kg Körpergewicht beträgt, was rund 2% des Gesamtkreatingehalts des Organismus ausmacht. Die Kreatininausscheidung ist sowohl unabhängig von der Wasseraufnahme und damit unterschiedlicher Harnmenge (DeGroot et al., 1960; Bernhardt, 1977) als auch von der Art der zugeführten Nahrung und der Muskelarbeit (Werle et al., 1957; Dinning et al., 1949; Albin et al., 1966; Shaffer, 1908). Kreatinin kann als Bezugsgröße für die Ausscheidung anderer Harnbestandteile herangezogen werden. (Borsook et al., 1947a; DeGroot et al., 1960; Albin et al., 1966.)
Nach Lofgreen und Garrett (1954) bestehen direkte Beziehungen zwischen der Muskelmasse und der Kreatininexkretion bei Hereford-Rindern. Je höher der Anteil des Muskelfleisches von halbseitigen Querschnitten in Höhe der 9., 10. und 11. Rippe am Tierkörper ist, desto größere Kreatininmengen werden ausgeschieden.

DeGroot und Aafjes (1960) konnten bei Milchkühen feststellen, daß trotz unterschiedlichen Futterangebotes während des Weideganges und der Stallhaltung und ungeachtet der produzierten Harnmenge die Kreatinausscheidung konstant und allein von der Muskelmasse abhängig ist.

2.5. Kreatinausscheidung

Eine Kreatinausscheidung beim Erwachsenen, insbesondere beim Mann, wird von vielen Autoren als unphysiologisch bzw. als pathologisch angesehen. (Hunter, 1922; Bruch et al., 1949; Bürger et al., 1958; Dreibholz, 1908; Kaeser, 1976.)
Albanese und Wangerin (1944) fanden, daß eine geringe Kreatinausscheidung im Harn für den erwachsenen Menschen ein normaler Prozeß ist. Sie ist ebenso wie die Kreatininausscheidung unabhängig von der ausgeschiedenen Harnmenge (Bernhardt, 1977) und Nahrung (Grossman, 1945). Nach Jorde (1955) ist die Kreatinproduktion beim normalen Individuum sehr großzügig, um jedweden Kreatinmangelzustand zu vermeiden. Aus diesem Grund können geringgradige Kreatinurien bei gesunden Erwachsenen auch ohne pathologische Ursache auftreten. Kreatin wird als Schwellensubstanz angesehen. Erst wenn der normale Serumspiegel des Menschen von 0,5-0,6mg% überschritten wird, erscheint es im Harn. (Curtius et al., 1974; Tierney et al., 1943; Hunter et al., 1918; Grossman, 1945.) Ansonsten findet eine vollständige Rückresorption in den Tubuli statt. (Pitts, 1943/44.)
Der Typ der Kreatinausscheidung ändert sich im Laufe des Körperwachstums. Der gesunde kindliche Organismus scheidet täglich größere Mengen Kreatin im Harn aus. Die Kreatin-

urie im Kindesalter ändert sich mit fortschreitendem Lebensalter zugunsten der Kreatininurie. (Clark et al., 1951.)

Cohen und Mitarbeiter (1953) berichten, daß Frühgeborene viel weniger Kreatin ausscheiden als normal ausgetragene Säuglinge. Muskelbiopsien an tot geborenen Frühgeburten ergaben einen verminderten Kreatingehalt. Sie fütterten daraufhin Frühgeborenen direkt Kreatin zu und fanden die Kreatinausscheidung nicht erhöht. Dies läßt sie zu der Annahme kommen, daß diese Säuglinge eine verhältnismäßig größere Fähigkeit besitzen Kreatin auszunützen und zu speichern. Eine regelmäßig nachzuweisende tägliche Kreatinausscheidung bei Säuglingen und Kindern bis zu 70mg geben Mader und Mitarbeiter (1934) an. Die Kreatinausscheidung steigt bei vier Monate alten Säuglingen ziemlich sprunghaft an und erhöht sich dann weiter gleichmäßig.
(Haid, 1971.)
Normalwerte bei Kindern, ausgedrückt in mg/24Std. stammen von Clark und Mitarbeitern (1951). Sie fanden bei Vierjährigen Kreatinwerte von 234mg, bei Elfjährigen 183mg und bei Siebzehnjährigen 108mg. Im gleichen Zeitraum steigt die Kreatininausscheidung von 360mg täglich auf 1600mg an. Die Streubreite der Ausscheidungswerte innerhalb der einzelnen Altersgruppen ist sehr groß.
Auch beim gesunden Erwachsenen hat die Kreatinausscheidung einen großen Streubereich (Koufen et al., 1972; Heynemann, 1912) und stellt im Gegensatz zum Kreatinin beim einzelnen Individuum keine konstante Größe dar. Die Kreatinurie kommt im Erwachsenenalter in gewissen Grenzen nicht nur bei Frauen, sondern auch bei Männern als häufiger und sonst belangloser Befund vor. Tage ohne Kreatinausscheidung können mit solchen deutlicher Ausscheidung abwechseln. Der Normalbereich muß weit gesteckt werden. Koufen und Consbruch

(1972) fanden Ausscheidungen zwischen 100 und 500 mg. Die Ausscheidungsdifferenz zwischen erwachsenen Männern und Frauen ist deutlich. (Grossman, 1945; Koufen et al., 1972; Kibrick, 1965; Erbslöh, 1963; Wilder et al., 1953.)
Frauen scheiden fast doppelt soviel Kreatin aus als Männer. Bernhardt (1977) gibt eine 20% höhere Kreatinausscheidung bei Frauen an. Diese Differenz ist jedoch nur für Gesunde gültig.
Bei der Frau kommt es im Verlauf des menstruellen Cyclus zu einer temporären Steigerung der Kreatinurie. (Abderhalden et al., 1930; Krause et al., 1911.) Den Zusammenhang zwischen der Keimdrüsentätigkeit und der Kreatinausscheidung untersuchten Schwenk und Mitarbeiter (1953) im Urin von Mädchen im Reifealter. Sie fanden eine Abhängigkeit vom Stand und Typus der somatischen Reifung und der Kreatinausscheidung. Während bei spätreifen Mädchen eine Kreatinurie mit geringgradigen Schwankungen zu finden war, wies die Kreatinausscheidung bei normalreifen Mädchen, deren Menarche nach ihrem somatischen Reifebild bald zu erwarten war, rhythmische Schwankungen auf, deren Minima und Maxima etwa 28-30 Tage auseinander lagen. Schwenk erklärt dies mit dem sich anbahnenden hormonellen Cyclus, da die Schwankungen der Kreatinausscheidung bei den Mädchen auch nach Eintreten der Menstruation und ebenso bei der erwachsenen Frau einen deutlichen Zusammenhang mit dem Menstruationscyclus zeigen. Mit dem Beginn der Menstruation steigt die Kreatinausscheidung deutlich an und ist während der Menses und in den folgenden 12-14 Tagen deutlich höher als in der zweiten Hälfte des Intermenstruums.
In der Schwangerschaft kommt es bei der Frau fast regelmäßig zu einer gegenüber Nichtschwangeren gesteigerten Kreatinurie. (Heynemann, 1912; Abderhalden et al., 1930; Kessler et al., 1934; Menne et al., 1961.)

Diese tritt mit großen individuellen Schwankungen auf. Der Gipfel der Kreatinausscheidung liegt im 7.-8. Monat der Gravidität (Clark et al., 1951a; Krause et al., 1910). Bei Kreißenden erfolgt keine weitere Steigerung, eher eine Herabsetzung der Kreatinausscheidung (Heynemann, 1912), während im Wochenbett bei der Frau ein weiterer Anstieg der Kreatinurie gegenüber der Gravidität mit ebenfalls großen individuellen und täglichen Schwankungen auftritt. Das Maximum der Kreatinausscheidung kann am 3.-4. Tag nach der Geburt nachgewiesen werden. (Heynemann, 1912; Menne et al., 1961; Kessler et al., 1934; Hubmann, 1950.)

Auch die Hündin scheidet in der Zeit vor der Geschlechtsreife, in der zweiten Hälfte des Östrus und während der Trächtigkeit, Kreatin im Harn aus. Im Puerperium scheint die Kreatinausscheidung bei ihr niedriger zu sein als während der Trächtigkeit, liegt aber immer noch höher als bei nichttragenden Hunden (El-Mehyawi, 1959). Die Tatsache, daß für die Regeneration von ATP und Kreatinphosphat die Energie des Kohlenhydratabbaus nötig ist, veranlaßte verschiedene Autoren, die Kreatinausscheidung im Zusammenhang mit dem Kohlenhydratstoffwechsel zu untersuchen. Bereits 1918 fand Orr, daß bei Wiederkäuern, im Gegensatz zum Menschen, Kreatin normalerweise in relativ hohen Mengen ausgeschieden wird. Er stellte die Kreatinausscheidung der Kohlenhydratversorgung durch das Futter gegenüber und fand, daß sie sich umgekehrt proportional zueinander verhalten. Beim Abbruch der Laktation fand er ein Abfallen der Kreatinausscheidung. Bei Kühen liegt die Kreatinausscheidung etwas höher als bei den Stieren. (Carpenter, 1927.) Zu den gleichen Ergebnissen wie Orr, kamen Aafjes und DeGroot (1961), die die quantitative Kreatinausscheidung aus dem

Verhältnis Kreatin : Kreatinin aus den einzelnen Harnproben kalkulierten und nicht wie Orr aus dem Tagesurin bestimmten. Sie vertreten die Meinung, die normalerweise starke Kreatinausscheidung bedeute, daß die Produktion in der Leber die Bedürfnisse der Muskulatur übertrifft. Wenn ein Mangel an Futter, speziell energiereiches Futter, besteht, scheint es nicht möglich zu sein, daß mehr Kreatin produziert wird. Durch die große Menge Futter, die von Hochleistungskühen aufgenommen werden, wird eine bestimmte Quantität an Kreatin gebildet. Ist diese mehr als die Muskulatur aufnehmen kann, so wird Kreatin mit dem Harn ausgeschieden. Wenn ein Mangel an Kohlenhydraten vorhanden ist, wird die Kreatinausscheidung aber noch höher und er vermutet, daß dabei die Aufnahme der Muskulatur durch einen Mangel an Glukose gestört ist. Wird das Futter nicht gewechselt, so ist die Kreatinin- und die Kreatinausscheidung bei den Kühen konstant (DeGroot et al.,1960). Der Proteingehalt des Futters hat keinen Einfluß auf die Höhe der Kreatinausscheidung. (Dinning et al., 1949.)

Eine erhöhte Kreatinurie ist eine häufige Begleiterscheinung verschiedener Krankheiten, wobei die der Muskulatur dominieren. Bereits 1909 konnten Levene und Kristeller eine gesteigerte Kreatinausscheidung bei Patienten mit Muskeldystrophie feststellen. Koufen und Mitarbeiter (1972) fanden sowohl bei Patienten mit neurogener Atrophie als auch bei myogener Atrophie eine Kreatinurie, die durchschnittlich um das 3-fache höher lag als die bei Normalpersonen. Die Höhe der Kreatinausscheidung wird dabei nicht von der Dauer des muskelatrophischen Prozesses oder vom Grad der Störung beeinflußt. Es lassen sich aus ihr auch keine Rückschlüsse auf eine Remission oder Progression des Krankheitsprozesses machen. Sie dient allein zur Stützung der Diagnose eines muskelatrophischen Prozesses, da sie als ein unspe-

zifisches Symptom gilt, das generell bei Muskelfunktionsstörungen auftritt. Die Kreatinausscheidung steigt nicht erst an, wenn die Muskeln atrophieren, sondern bereits während einer neuromyophatischen Reaktion auf allgemein eingreifende Gesundheitsstörungen. (Bernhardt, 1977; 1972.) Daß die Kreatinurie bei der progressiven Muskeldystrophie nicht die Folge eines direkten Kreatinverlustes der erkrankten Muskulatur sein kann, da 400mg Kreatin dem Verlust von etwa 100g Muskulatur entsprächen (Borsook et al., 1947a), sondern aus einem mangelnden Gleichgewicht zwischen der endogenen Kreatinproduktion und seiner Aufnahme durch die Muskeln stammt, konnten Benedict und Mitarbeiter (1955) anhand von Patienten feststellen, die während kreatinfreier Diät mehrere Tage lang N^{15}-Glycin aufnahmen. Sie fanden, daß das Harnkreatin weit mehr mit N^{15} angereichert war als das Harnkreatinin. Wäre die Muakulatur imstande gewesen, das Kreatin aufzunehmen, so hätte sich ein Gleichgewicht zwischen N^{15}-Kreatin und N^{15}-Kreatinin im Harn einstellen müssen. Bei der neurogenen Muskelatrophie nimmt die Muskulatur weniger Kreatin auf, da der Transport in die Muskelzellen gestört ist, während bei der myogenen Atrophie die Muskulatur nur einen Teil des aufgenommenen Kreatins fixieren kann. (Fitch et al., 1968.)
Die endogene Kreatinproduktion kann sich dem verminderten Kreatinbedarf, der durch die atrophierende Muskulatur entsteht, anpassen. So fand Bernhardt (1977; 1972) bei 40% der an Muskelatrophie erkrankten Patienten eine Kreatinausscheidung, die durchaus im Normalbereich liegt. Für die Diagnostik eines muskelatrophischen Prozesses ist es daher besonders bei Patienten mit unauffälliger Kreatinurie von Bedeutung, daß bei ihnen schon durch eine einmalige geringe orale Kreatinbelastung ein Überangebot entsteht, das die Kreatinkonzentration im Harn und Serum ansteigen läßt.

(Kreysel et al., 1966; Bernhardt, 1977.)
Die Diskussion der Faktoren, die die Kreatinausscheidung beeinflussen, erstreckt sich nicht nur auf Erkrankungen der Muskulatur. Ein regelmäßiges Auftreten einer zum Teil sehr hohen Kreatinmenge im Harn wird nach Operationen gefunden. (Bruch et al., 1949; Hubmann, 1950; Menne et al., 1961.) Das Maximum der Kreatinausscheidung liegt am 3. oder 4. postoperativen Tag. Daß das Kreatin dabei nicht nur aus dem bei der Operation verletzten Muskelgewebe stammen kann, zeigt sich bei Eingriffen, die in der Linea alba durchgeführt wurden und nicht die kleinste Muskelverletzung erforderten und bei denen aber trotzdem eine Kreatinurie folgte. Die quantitative Menge des ausgeschiedenen Kreatins steht in keiner Relation zu dem bei der Operation verletzten Muskelgewebe, sie übersteigt zum Teil sogar bei weitem seinen möglichen Kreatingehalt. Bruch und Linke (1949) vermuten, daß toxische Einflüsse von Abbauprodukten aus dem Wundgebiet die Ursache der Kreatinausscheidung sein könnten.
Ein fördernder Faktor für die Höhe der Kreatinausscheidung bei Gesunden und Kranken scheint auch die Immobilisation zu sein (Heilskov et al., 1955; Koufen et al., 1972; Bernhardt, 1977).
Koufen et al. (1972) fanden bei gehunfähigen Patienten einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß einer Bewegungsbehinderung und der Höhe der Kreatinausscheidung. Bettlägerige zeigten eine sehr hohe Kreatinurie, ohne gleichzeitiges Vorhandensein einer muskelatrophischen Erkrankung. Sie führten es auf die Abnahme der Muskelmasse durch Inaktivität zurück. Bernhardt (1977) vertritt die Meinung, daß nicht die Immobilisation an sich der entscheidende Faktor sei, sondern eine durch sie hervorgerufene generalisierte Minderinnervation. Eine aktive Innervierung mehrerer Muskelgruppen

eines durch multiple Verletzungen immobilisierten Patienten, ließ sofort die stark erhöhte Kreatinausscheidung zurückgehen.
Die Tatsache, daß eine extreme Hungerbelastung beim Menschen gewöhnlich eine Kreatinurie verursacht, die sofort nach Beenden des Fastens wieder aufhört, wurde bereits 1907 sowohl von Cathcart, als auch von Benedict et al. festgestellt. Die Kreatinausscheidung wird dabei nicht durch Eiweißmangel verursacht, (Cathcart, 1907; Koufen et al., 1972) sondern möglicherweise durch einen gestörten Kreatinmetabolismus infolge eines Mangels an Kohlenhydraten. (Cathcart, 1907.) Der Beginn der Kreatinausscheidung sowie seine Höhe ist dabei individuell sehr verschieden und hängt von der körperlichen Verfassung des Einzelnen ab. Menne (1965) untersuchte die Auswirkung der Kalorienbeschränkung bei adipösen Patienten auf ihre Kreatinausscheidung und fand eine Steigerung, die in keinem Zusammenhang mit dem Gewichtsverlust steht. Der Anstieg des Harnkreatins erfolgt bei den Patienten zwischen dem 4. und 21. Tag des Fastens und hält nur wenige Tage an. Danach geht die Kreatinausscheidung trotz fortgeführter Diät wieder auf normale Werte zurück, Hubmann (1950) fand keine Auswirkung des Fastens auf die Kreatinausscheidung. Seine Versuche beschränken sich allerdings nur auf ein 4-tägiges Fasten, ein Zeitraum zu dem bei den Versuchen von Menne erst bei einigen Patienten die Kreatinurie einsetzte.

Widersprüchlich sind auch die Beobachtungen über den Einfluß von Fieber auf die Kreatinausscheidung. Während Hubmann (1950) und Dreibholz (1908) keine deutliche Beeinflussung der Kreatinurie durch Fieber erkannten, konnten andere Autoren sie als obligate Erscheinung, sowohl bei kurzen Fieberschüben, als auch bei langdauerndem Fieber feststellen. (Bürger, 1953; Shaffer, 1908.)

Bei der Thyreotoxikose bzw. Zufuhr von Trijodthyronin ist das Speichervermögen der Muskulatur für Kreatin herabgesetzt, es kommt regelmäßig zu einer Kreatinurie. (Tierney et al., 1943; Leuthardt, 1963; Koufen et al., 1972; Thorn, 1936; Menne, 1958; Curtius et al., 1974; Wilkins et al., 1946.)
Ebenso wird beim Diabetes mellitus regelmäßig eine vermehrte Kreatinauscheidung festgestellt. (Dreibholz, 1908; Heinsen, 1956; Bernhardt, 1977; Bürger, 1953.)
Ein Vitamin-E Mangel bewirkt ebenfalls eine erhöhte Ausscheidung von Kreatin. (Verzar et al., 1956; Pilsum et al, 1960.) So scheiden Kaninchen, die 50 Tage lang Vitamin-E freies Futter bekamen, erhöhte Mengen an Kreatin aus. Ihre Muskulatur enthielt 36% weniger Kreatin als die von normalernährten Tieren.
Der Einfluß des pathologischen Wachstums beim infausten Verlauf einer Krebserkrankung ist durch eine ungewöhnlich hohe Kreatinausscheidung gekennzeichnet. Operierte Krebskranke ohne Rezidiv und erfolgreich Bestrahlte, scheiden geringere Mengen Kreatin aus. Die Messung des Kreatins kann somit unter anderem als ein diagnostisches Hilfsmittel bei Verdacht auf ein Rezidiv beim behandelten Carcinom herangezogen werden (Menne et al., 1961).
Bei tumortragenden Ratten findet sich eine 10mal so hohe Kreatinexkretion als bei Normaltieren. Bach (1954) folgert daraus, daß die Kreatinurie bei Tumorträgern das Ergebnis einer gesteigerten Kreatinsynthese sei, die durch den Gewebszuwachs hervorgerufen wird.
Es erhebt sich die Frage, in welchem Umfang sich die Erkenntnisse aus dem humanmedizinischen Bereich über die Kreatinausscheidung im Puerperium auf das Rind übertragen lassen. Nachfolgende Untersuchungen wurden durchgeführt, um abzuklären, ob auch beim Rind, im Zusammenhang

mit der Geburt eine vermehrte Kreatinausscheidung zu beobachten ist und inwieweit sich dadurch Rückschlüsse über den Verlauf des Puerperiums ziehen lassen.

3. Material und Methode

3.1. Tiermaterial

Für die Untersuchungen standen insgesamt 40 hochgravide Rinder der Rasse Deutsches Fleckvieh zur Verfügung, die zur Geburtshilfe in die Klinik eingeliefert wurden. Bei 16 Tieren, die zur Geburtsüberwachung in der Klinik aufgestallt waren, kam es zu einer Spontangeburt (Gruppe I). Bei ihnen bestand die Möglichkeit praepartal die Kreatinausscheidung zu bestimmen.
In der Gruppe II handelt es sich um 23 Kühe und Kalbinnen, bei denen eine Sectio Caesarea erforderlich war. Bei ihnen konnte erst am Tage der Sectio der erste Harn entnommen werden. Die unterschiedliche Dauer der Harnentnahme ergab sich einerseits aus den variierenden Entlassungsterminen der Kühe aus der Klinik und andererseits aus der möglichen Gefahr, einer durch wiederholte Harnentnahme bedingten Cystitis.

3.2. Gewinnung der Proben

Die für die Untersuchung benötigten Harnproben wurden mit Hilfe eines Gummikatheters, der unter digitaler Kontrolle

eingeführt wurde, entnommen, sofern der Harn nicht beim Spontanabsatz aufgefangen werden konnte. Die Proben kamen sofort zur Bestimmung oder wurden bei einer Temperatur von ca. -18°C nicht länger als 8 Tage gelagert.

3.3. Reagentien und Geräte

Die für die Kreatinbestimmung benötigten Chemikalien und Enzymsubstrate stammten von der Firma Boehringer GmbH Mannheim und der Firma Serva Heidelberg.

Magnesiumchlorid
Phosphoenol-pyruvat, PEP
Adenosintriphosphat, ATP
Reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid, NADH
Lactat-Dehydrogenase, LDH
Pyruvat-Kinase, PK
Creatin-Kinase, CK
Glycin
Kreatin
Natriumhydrogencarbonat

Die Messung der Extinktionsänderung der Enzymreaktion geschah mit einem Eppendorf-Spektral Photometer 1101M, bei der Wellenlänge 366nm in Glasküvetten mit einer Schichtdicke von 1cm. Die Meßbühne des Photometers war an den Kreislauf eines auf 25°C eingestellten Wasserbades angeschlossen.

3.4. Bestimmung von Kreatin

Die Kreatinbestimmung wurde enzymatisch, nach der von Bernt, Bergmeyer und Möllering (1970) angegebenen Methode durchgeführt; sie lehnt sich an die Angaben von Tanzer und Gilvarg (1959) an und läuft nach folgendem Prinzip ab:

Die Creatin-Kinase katalysiert die phosphatübertragende Reaktion

$$\text{Creatin} + \text{ATP} \underset{\text{Creatin-Kinase}}{\rightleftharpoons} \text{CP} + \text{ADP}$$

Durch die Pyruvat-Kinase wird die Reaktion von Phosphoenolpyruvat zu Pyruvat katalysiert. Dabei wird das Phosphat auf ADP übertragen und es entsteht wieder ATP

$$\text{ADP} + \text{PEP} \xrightarrow{\text{Pyruvat-Kinase}} \text{ATP} + \text{Pyruvat}$$

Durch die Lactat-Dehydrogenase wird das Pyruvat zu Lactat hydriert. Das Coenzym dieser Reaktion ist das NADH

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{Lactat-Dehydrogenase}} \text{Lactat} + \text{NAD}^+$$

Die im Photometer gemessene NADH Abnahme, gemessen an der Extinktionsänderung ermöglicht die Berechnung der Kreatinmenge, da 1µMol NADH ≙ 1µMol Creatin entspricht.

3.5. Herstellung der Lösungen

Die Lösungen wurden mit doppelt destilliertem Wasser vor Gebrauch stets frisch hergestellt.

1. 14mg Phosphoenol-pyruvat + 250mg Magnesiumchlorid + 3ml Aqua bidest.
2. 16mg reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid + 30mg Adenosintriphosphat + 2ml 5% $NaHCO_3$-Lösung
3. 50µl Lactat-Dehydrogenase + 100µl Pyruvat-Kinase + 1000µl Aqua bidest. (das entspricht je 1mg Protein/ml)
4. 60mg Creatin-Kinase + 0,5ml 0,5% $NaHCO_2$-Lösung (das entspricht 120mg Enzymprotein/ml.) Eine teilweise aufgetretene Trübung wurde durch Zentrifugation entfernt.
5. 0,149mg Creatin ad 100ml Aqua bidest. (≙ 10µM)
6. 1,875g Glycin ad 100ml Aqua bidest. (0,25M)

Da die phosphatübertragende Reaktion:

$$\text{Creatin} + \text{ATP} \underset{\text{Kinase}}{\overset{\text{Creatin}}{\rightleftharpoons}} \text{CP} + \text{ADP}$$

vom pH-Wert der Lösung abhängig ist und im alkalischen

Bereich zugunsten von Kreatinphosphat liegt, wurde der Glycinpuffer mit Natronlauge auf pH=9 eingestellt.

3.6. Herstellung des Bestimmungsansatzes

Der auf Raumtemperatur gebrachte Harn wurde filtriert. In die Glasküvetten wurden dann nacheinander pipettiert und mit einem Plastikspatel durchmischt:

1. 2,00ml der Probe, das entspricht bei einer Verdünnung von 1 : 40 - 0,05ml Harn + 1,95ml Glycinpuffer und bei einer Verdünnung von 1: 20 - 0,1ml Harn + 1,9ml Glycinpuffer
2. 0,15ml PEP/MgCl-Lösung
3. 0,10ml NADH/ATP-Lösung
4. 0,05ml LDH/PK-Suspension

Nach 15 Min. wird die Extinktion E_1 abgelesen. Nach Zugabe von 0,02ml CK-Lösung und Durchmischen mit einem Plastikspatel wird nach 15 und 20 Min. die Extinktion abgelesen und nach 35 Min. die Extinktion E_2. Die Reaktion verläuft unter den angegebenen Bedingungen stöchiometrisch.
Aus der Extinktionsänderung $E_1 - E_2 = E$ kann man die Kreatinkonzentration der Probe, ausgedrückt in µMol Kreatin pro ml, nach folgender Formel berechnen:

$$c = \frac{\Delta E \times V}{\varepsilon \times d \times v}$$

c = Konzentration (µMol/ml)
ΔE = Extinktionsänderung
V = Testvolumen (ml)
ϵ = Extinktionskoeffizient ($cm^2/\mu Mol$)
d = Schichtdicke (cm)
v = Probevolumen im Test (ml)

Da die Harnproben mit Glycinpuffer verdünnt wurden, um die hohen Extinktionen meßbar zu machen, ist das Ergebnis der Berechnung noch mit dem jeweiligen Vedünnungsfaktor multipliziert worden.

3.7. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten wurde mit dem Programmsystem SPSS (Statistical Package For the Social Sciences) durchgeführt. Zur Signifikanzprüfung der Mittelwertsdifferenzen wurde der t-Test für unabhängige bzw. abhängige Stichproben benutzt. Die Signifikanz der Unterschiede der getesteten Gruppen wurde dabei als erwiesen betrachtet, wenn die P-Werte kleiner als 0,05 waren, entsprechend einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%.
(Nie et al., 1975; Weber, 1972)

4. Eigene Untersuchungen

4.1. Bestimmung des experimentellen Fehlers

Um die Fehlergrenze beim Lösungsansatz möglichst klein zu halten, wurde parallel zu jeder Kreatinbestimmung eine Kontrollprobe mit bekanntem Kreatingehalt (10µMol/ml) registriert. Bei einem Mittelwert von $\bar{X}$ = 9,90 und einer Standardabweichung von $\pm$s = 0,183 betrug der Variationskoeffizient VK = $\pm$1,84%. Um einen Einfluß auf den Kreatingehalt durch eine teilweise Lagerung des Harns bei ca. -18°C und durch das Auftauen des Harns auszuschließen, wurden 15 Doppelbestimmungen durchgeführt. Der t-Test nach Student ergab keinen signifikanten Unterschied. Der Variationskoeffizient lag mit VK = $\pm$3,12% innerhalb der von Bernt et al. (1970) angegebenen Fehlergrenze VK = $\pm$5,7% der Bestimmungsmethode.

4.2. Gruppe I, Spontangeburten

Von insgesamt 16 Kühen, bei denen es zu einer Spontangeburt kam, konnte schon einige Tage vor der Geburt Harn für die Kreatinbestimmung gewonnen werden. Vergleicht man die Kreatinausscheidung, die an den einzelnen Tagen nach dem Abkalben gefunden wurde mit dem durchschnittlichen Kreatingehalt des Harnes von 4,27 $\pm$2,6µMol/ml, der während den letzten fünf Tagen vor der Geburt ermittelt wurde, so ergeben sich für den Tag der Geburt und die folgenden drei

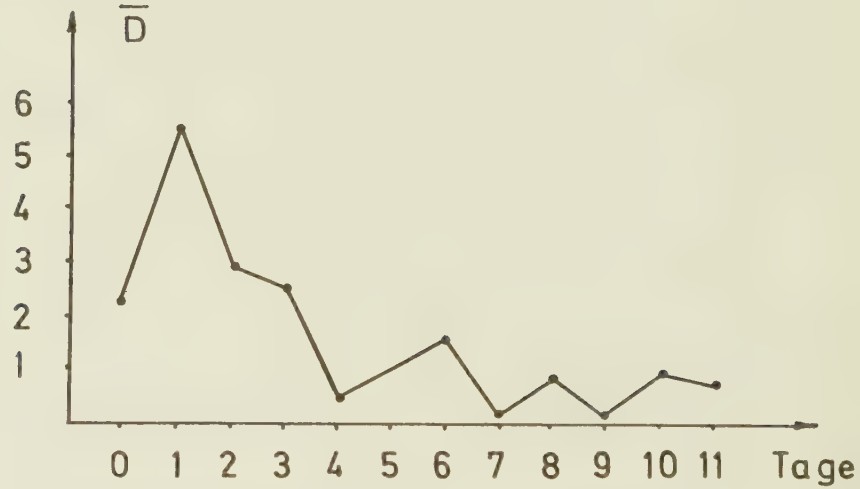
Tage signifikant höhere Kreatinwerte. (Tab. 1; Abb. 1)
Die Kreatinkonzentrationen, die zwischen dem 4. Tag p.p. und dem 11. Tag p.p. gefunden wurden, entsprechen mit geringgradigen Abweichungen dem Mittelwert der vorgeburtlichen Kreatinausscheidung.
Bereits am Tag vor der Geburt war schon ein Ansteigen des Mittelwertes der Kreatinausscheidung zu erkennen. (Tab. 2; Abb. 2.) Das Maximum der mittleren Kreatinkonzentration lag mit 10,3 $\pm$4,61µMol/ml am Tag nach der Geburt, was im Vergleich zu dem am Tag vor der Geburt gemessenen Wert, eine Steigerung um 62% bedeutet.
Vergleicht man die Kreatinausscheidung, die am Tag des Abkalbens gemessen wurde, mit derjenigen der folgenden 11 Tage, (Tab. 3; Abb. 3) so ergibt sich für den ersten Tag nach der Geburt ein signifikant höherer Kreatingehalt. Nach diesem Gipfel vermindert sich die Kreatinausscheidung. Bereits ab dem 7. Tag p.p. liegt der Wert wieder signifikant unter dem Messwert vom Tag des Abkalbens.
Bei der Betrachtung der Höhe und des Verlaufs der Kreatinausscheidung der einzelnen Kühe war auffallend, daß individuell sehr starke Unterschiede vorlagen. Eine Zunahme der Kreatinkonzentration des Harnes in der peripartalen Periode war aber dennoch einheitlich zu erkennen. Bei zwei Kühen dieser Gruppe lag das Maximum der Kreatinausscheidung bereits am Tag vor der Geburt. Während bei vier Kühen bereits ein Ansteigen der Kreatinausscheidung 1-2 Tage vor der Geburt festgestellt werden konnte, erfolgte dies bei den übrigen Kühen erst am Tag der Geburt. Das Maximum lag bei diesen Kühen zwischen dem Tag der Geburt und dem 3. Tag post partum.

Tab. 1: Veränderung der Kreatinkonzentration im Harn von Kühen mit Spontangeburt, vom Tag der Geburt bis zum 11. Tag p.p., bezogen auf die durchschnittliche Kreatinausscheidung an den letzten fünf Tagen vor der Geburt.

Tag	$\bar{D}$ [1)]	p≤	
0	2,47	0,037	*
1	5,51	0,000	***
2	3,04	0,042	*
3	2,75	0,046	*
4	0,49	0,497	n.s.
5	1,16	0,358	n.s.
6	1,64	0,106	n.s.
7	0,18	0,841	n.s.
8	0,79	0,306	n.s.
9	0,16	0,848	n.s.
10	1,00	0,281	n.s.
11	0,87	0,622	n.s.

1) Die Werte der Spalte $\bar{D}$ geben die Differenz der mittleren Kreatinausscheidung am jeweiligen Tag und dem Durchschnittswert der Kreatinausscheidung an den letzten fünf Tagen vor der Geburt an.
*** = hochsignifikant; ** = sehr signifikant;
* = signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Abb. 1: Veränderung der Kreatinkonzentration im Harn von Kühen mit Spontangeburt, vom Tag der Geburt bis zum 11. Tag p.p., bezogen auf die durchschnittliche Kreatinausscheidung an den letzten fünf Tagen vor der Geburt.

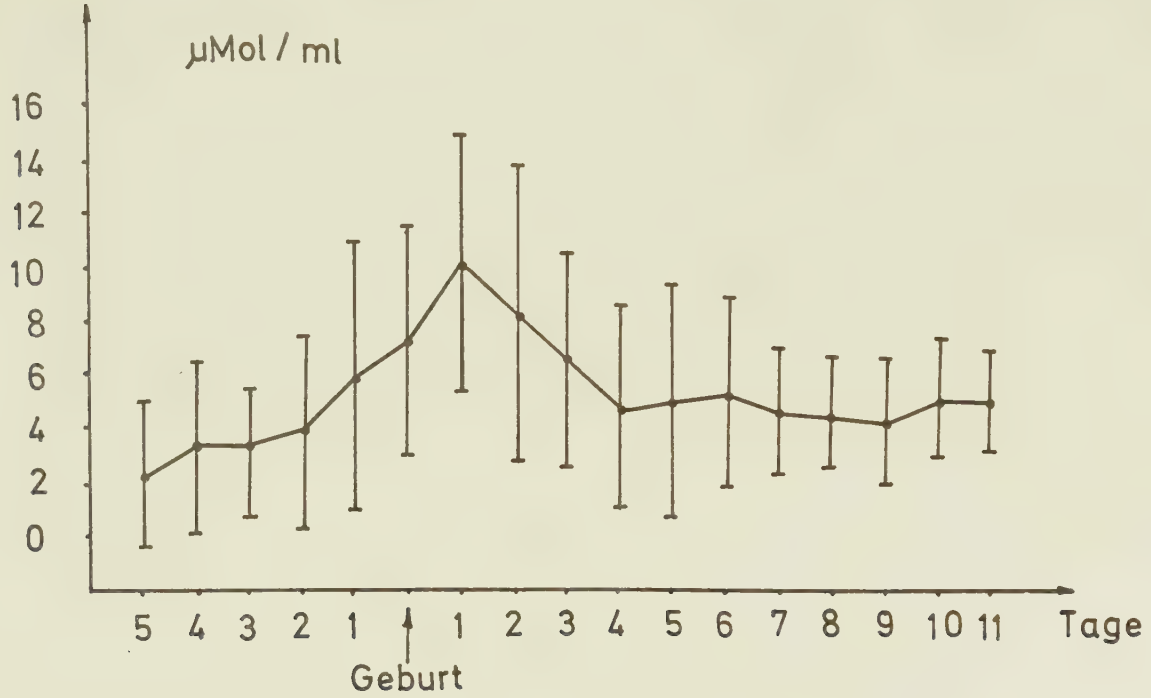


Tab. 2: Kreatinausscheidung im Harn von Kühen in der Zeit vom 5. Tag a.p. bis zum 11. Tag p.p. in µMol/ml

Tag	n	$\bar{X}$	$\pm s$
- 5	9	2,48	2,61
- 4	10	3,46	3,10
- 3	12	3,45	2,30
- 2	12	3,95	3,62
- 1	13	6,36	4,81
0	16	7,44	4,01
1	16	10,30	4,61
2	16	8,50	5,47
3	16	6,54	4,00
4	16	4,83	3,70
5	14	5,10	4,37
6	13	5,34	3,48
7	14	4,38	2,30
8	11	4,44	1,99
9	10	3,86	2,48
10	6	4,78	2,11
11	5	4,72	2,04

n = Anzahl der Kühe; $\bar{X}$ = Mittelwert; $\pm s$ = Standardabweichung

Abb. 2: Kreatinausscheidung im Harn von Kühen in der Zeit vom 5. Tag a.p. bis zum 11. Tag p.p. in µMol/ml.

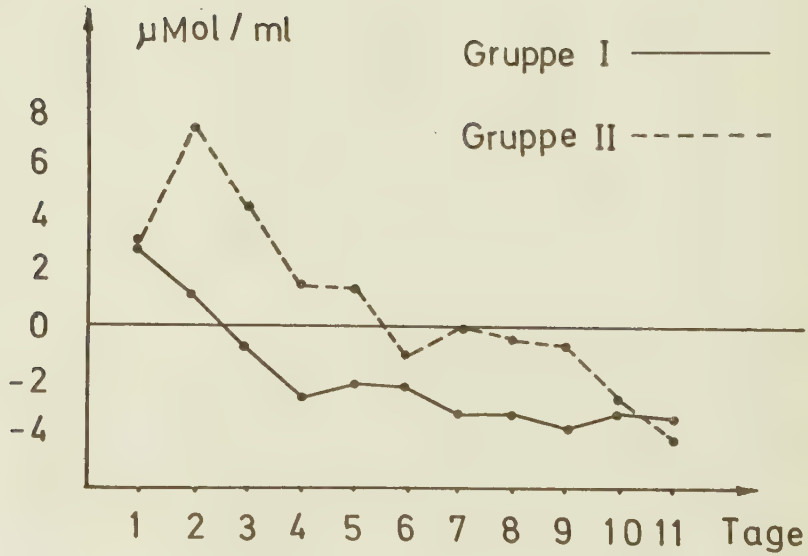


Tab. 3: Veränderung der Kreatinkonzentration im Harn von Kühen mit Spontangeburt vom Tag nach der Geburt bis zum 11. Tag p.p., bezogen auf die Kreatinausscheidung am Tag der Geburt.

Tag	$\bar{D}$ 1)	p ≤	
1	2,87	0,015	**
2	1,06	0,513	n.s.
3	-0,90	0,525	n.s.
4	-2,61	0,049	*
5	-2,02	0,182	n.s.
6	-2,24	0,068	n.s.
7	-3,25	0,018	**
8	-3,29	0,016	**
9	-3,91	0,018	**
10	-3,15	0,054	*
11	-3,26	0,197	n.s.

1) Hierbei ist die Umkehrung des Vorzeichens der Differenzwerte ($\bar{D}$) zu beachten. Während ein positiver Differnzwert aussagt, inwieweit die Kreatinausscheidung höher liegt als am Tag der Geburt, gibt ein negativer Differenzwert an, inwieweit die Kreatinausscheidung am jeweiligen Tag niedriger liegt als am Tag der Geburt.
*** = hochsignifikant; ** = sehr signifikant;
* = signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Abb. 3 : Veränderung der Kreatinkonzentration im Harn von Kühen mit Kaiserschnitten (Gruppe II) vom Tag post sectionem und von Kühen mit Spontangeburt (Gruppe I) vom Tag nach der Geburt bis zum 11. Tag, bezogen auf die Kreatinausscheidung vor der Geburt.



4.3. Gruppe II, Kaiserschnitte

Bei 23 Kühen, die durch einen Kaiserschnitt entbunden wurden, ist ein signifikanter Anstieg der Kreatinausscheidung festzustellen. Stellt man die Kreatinausscheidung, die am Tag der Sectio gemessen wurde derjenigen der nachfolgenden 11 Tage gegenüber (Tab. 4, Abb. 3), so kann man vom 1. - 5. Tag post operationem eine wesentlich höhere Kreatinkonzentration erkennen. Das Maximum des mittleren Kreatinanteils im Harn liegt bei Kühen dieser Gruppe mit 11,52 $\pm$6,06µMol/ml am 2. Tag nach der Geburt. Dies bedeutet im Vergleich zu dem präoperativ gemessenen Kreatinwert eine Steigerung der Kreatinausschüttung um 134%, (Tab. 5, Abb. 5) während die vergleichbare Steigerung bei Kühen mit Spontangeburt 38% beträgt. Ab dem 5. Tag nach dem Kaiserschnitt bis zum Versuchsende liegen die ermittelten Kreatinkonzentrationen bereits geringgradig unter dem für den Tag des Kaiserschnittes gefundenen Kreatinwert. Ebenso, wie bei Kühen mit Spontangeburt, sind auch hier beträchtliche individuelle Unterschiede bezüglich der Höhe der Kreatinausschüttung zu erkennen. Während 9 Kühe eine relativ hohe präoperative Kreatinausscheidung aufwiesen (9,11 $\pm$4,17µMol/ml Harn), lag diese bei 12 Kühen mit 1,80µMol/ml Harn deutlich niedriger. Auch am Tag nach der Geburt ist dieser Unterschied noch deutlich zu erkennen, jedoch ist im weiteren Verlauf des Frühpuerperiums bezüglich der Höhe der Kreatinausscheidung der beiden Gruppen kein Unterschied mehr feststellbar. Das Maximum der Kreatinausscheidung liegt einheitlich zwischen dem 1. - 3. Tag nach dem Kaiserschnitt.

Tab. 4: Veränderung der Kreatinkonzentration im Harn von Kühen mit Kaiserschnitt vom 1. Tag post sectionem bis zum 11. Tag p.s., bezogen auf die Kreatinausscheidung vor dem Kaiserschnitt

Tag	$\bar{D}_{1)}$	p ≤	
1	3,03	0,003	**
2	7,36	0,000	***
3	4,33	0,003	**
4	1,58	0,222	n.s.
5	1,47	0,027	*
6	-1,18	0,214	n.s.
7	-0,08	0,948	n.s.
8	-0,37	0,823	n.s.
9	-0,59	0,652	n.s.
10	-2,80	0,333	n.s.
11	-4,30	0,215	n.s.

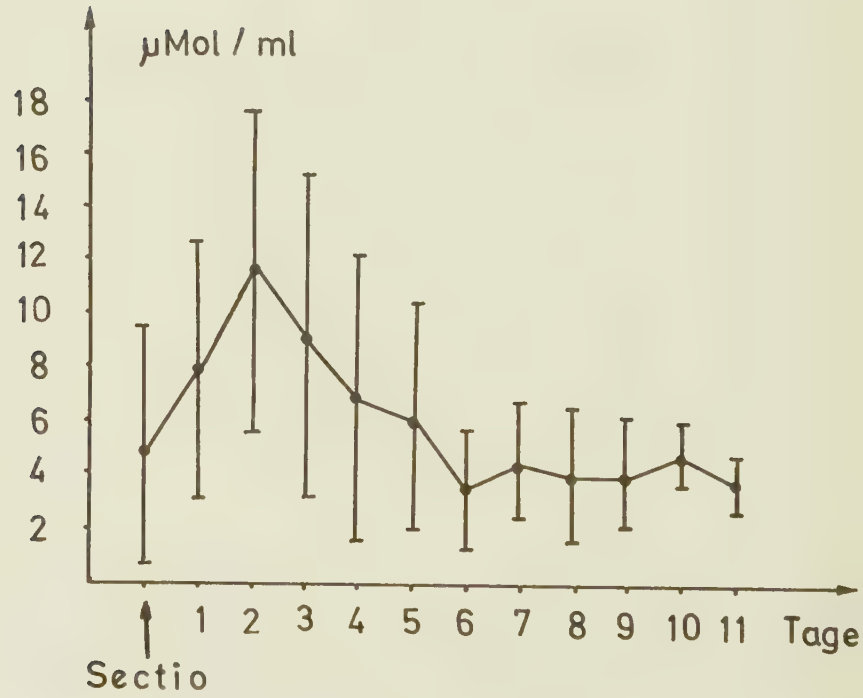
1) Die Werte der Spalte $\bar{D}$ geben die Differenz zwischen der durchschnittlichen Kreatinausscheidung der jeweiligen Tage nach der Sectio und dem Mittelwert der Kreatinausscheidung vor der Sectio an.
*** = hochsignifikant; ** = sehr signifikant;
* = signifikant; n.s. = nicht signifikant.

Tab. 5: Kreatinausscheidung im Harn von Kühen mit Kaiserschnitt in der Zeit vom Tag der Geburt bis zum 11. Tag p.p. in µMol/ml.

Tag	n	$\bar{X}$	$\pm s$
0	21	4,93	4,59
1	23	7,79	4,84
2	22	11,52	6,06
3	22	9,11	6,09
4	22	6,70	5,35
5	21	5,99	4,09
6	20	3,37	2,30
7	15	4,33	2,16
8	14	3,82	2,47
9	11	3,91	2,09
10	8	4,56	1,18
11	6	3,36	1,10

n = Anzahl der Kühe; $\bar{X}$ = Mittelwert; $\pm s$ = Standardabweichung

Abb. 5: Kreatinausscheidung im Harn von Kühen mit Kaiserschnitt in der Zeit vom Tag der Geburt bis zum 11. Tag p.p. in µMol/ml.



5. Diskussion

Anhand der vorliegenden Untersuchungen konnte die bei der Frau bekannte Steigerung der Kreatinausscheidung im Anschluß an die Geburt bei der Kuh nachgewiesen werden.
Während der Gravidität kommt es unter dem Einfluß von Östrogenen und Progesteron zu einer Hyperplasie bzw. Hypertrophie der Myometriumzellen. (Hoff et al., 1952a; 1952b; Salvatore, 1962; Stieve, 1932.)
Gleichzeitig kommt es unter dem Einfluß dieser Hormone zu einer vermehrten Einlagerung von Glykogen (Grant, 1964), ATP (Cretius, 1957b) und Kreatinphosphat (Corner et al., 1953; Cretius, 1957a), um dem Uterus die entsprechenden Energiereserven zu schaffen, die er während der Schwangerschaft und besonders unter der Geburt benötigt.
Betrachtet man den Verlauf der Kreatinausscheidung der im peripartalen Zeitraum untersuchten Kühe, so kann das Ansteigen der Kreatinausscheidung 1-2 Tage vor der Geburt möglicherweise auf die in dieser Zeit stattfindende hormonelle Umstellung zurückgeführt werden. Zwei Tage vor der Geburt kommt es bei Rindern zu einem deutlichen Progesteronabfall im Blut. (Hoffmann et al., 1977.) Nach Hunter et al. (1970) sind je nach Gestationsdauer Unterschiede bezüglich des Progesteronabfalls erkennbar.
Mit der hormonellen Umstellung fällt der stabilisierende Effekt, den das Progesteron auf die subzellulären Strukturelemente ausübt weg. Dabei kommt es zu einer Enzymausschüttung in den Zellen, was für die Involution des Uterus erforderlich ist (Goodall, 1965; 1966).
Möglicherweise war dieser unterschiedliche Progesteronab-

fall die Ursache dafür, daß bei einigen Kühen das Maximum der Kreatinausscheidung schon vor der Geburt lag, während bei anderen ein langsames Ansteigen der Kreatinausscheidung 1-2 Tage vor der Geburt bzw. am Tag der Geburt stattfand. Eine Aufteilung nach der Gestationsdauer konnte in den vorliegenden Untersuchungen aber wegen der ungenügenden Information durch die Tierbesitzer nicht vorgenommen werden. Der Vergleich der Kreatinausscheidung von Kühen mit guter bzw. mangelhafter Geburtsvorbereitung ergab keinen Unterschied bezüglich des Zeitpunktes des Ansteigens und des weiteren Verlaufs der Kreatinausscheidung, was aber auch möglicherweise an der geringen Anzahl der Kühe liegen kann, die unter dem Kriterium der mangelhaften Geburtsvorbereitung zusammengefaßt werden konnten.

Der steile Anstieg der Kreatinausscheidung nach der Geburt, dessen Maximum sich zwischen dem 1.-3. Tag p.p. bewegt, könnte somit seine Ursache in den, nach der Geburt stark fortschreitenden, regressiven Veränderungen am Uterus haben. Die während der Schwangerschaft hypertrophierten Myometriumzellen atrophieren von etwa 750µ auf 400µ während der ersten 24 Stunden und auf weniger als 200µ während der folgenden 14 Tage (Benesch, 1952). Es ist dabei festzustellen, daß am 5.-6. Tag, an dem die regressiven Veränderungen weiter fortgeschritten sind (der Uterus hat am 5. Tag ca. 60% seines Gewichtes verloren (Richter-Götze, 1978)), die Kreatinausscheidung in etwa wieder die vorgeburtliche Höhe erreicht. Es wäre aber auch möglich, daß in dieser Zeit schon eine Anpassung der Kreatinsythese durch eine Repression der Glycin-Amidinotransferase durch das Kreatin stattge-

funden hat. (Walker, 1959a; 1960; 1961; Bernhardt, 1977.) Gleichzeitig mit dem Kreatinverlust kommt es zu einem Abfall des Glykogengehalts des Uterus. Grant (1964) stellte fest, daß der Glucose und Glykogenverlust des Rattenuterus am 1. Tag p.p. am größten ist, so daß am 3. Tag p.p. nur noch die Hälfte dieser Energiereserven vorhanden ist. Verschiedene Autoren konnten nachweisen, daß ein Kohlenhydratmangel zu einer Kreatinurie führt. (Aafjes, 1961; Orr, 1918; Cathcart, 1907.) Ein Mangel an Glykogen könnte daher wegen der engen funktionellen Verknüpfung von Kreatin und Glykogen zu einer Störung der Phosphorylierung des Kreatins in der Muskelzelle führen. Die Folge könnte ein Überschuß an freiem Kreatin sein, das dann ausgeschieden wird.
Überlegungen quantitativer Art veranlaßten Menne et al. (1961) am Uterus der Frau den Nachweis zu führen, daß aufgrund der Höhe der gesamten Kreatinausscheidung nach der Geburt der Uterus nicht die alleinige Quelle für das ausgeschiedene Kreatin darstellen kann.
So ist die Kreatinausscheidung im Anschluß an die Geburt sicherlich zusätzlich durch die Anforderung an den Stoffwechsel, durch das Einsetzen der Laktation und mit dem Streß der Geburt, sowie der allgemeinen Stoffwechselumstellung in Verbindung zu bringen.
Die beträchtliche Steigerung der Kreatinurie der Kühe im Anschluß an einen Kaiserschnitt kann durch die zusätzliche Kreatinausscheidung nach einem operativen Eingriff erklärt werden. Das regelmäßige Auftreten einer zum Teil sehr hohen Kreatinausscheidung (Maximum zwischen dem 3. und 4. postoperativen Tag) im Anschluß an Operationen mit und ohne Muskelverletzung, wurde von mehreren Autoren nachgewiesen. (Bruch et al., 1949; Hubmann, 1950.) Als Ursache dafür werden toxische Einflüsse von Abbauprodukten aus dem Wundgebiet angesehen. Menne et al. (1961) konnten feststellen,

daß selbst ein so geringfügiger Eingriff, wie die Episiotomie, im Verlauf einer Geburt bei der Frau, die Kreatinabgabe bis auf das Doppelte gegenüber der Kreatinausscheidung der Frauen mit Spontangeburt ohne Episiotomie steigert. Möglicherweise ist die Wundheilung die Ursache dafür, daß bei den Kühen mit Kaiserschnitt die Kreatinausscheidung erst drei Tage später als bei Kühen mit Spontangeburt (Tab. 3, Abb. 3) die Höhe erreicht, die sie vor der Geburt hatten.
Gewiß sind es mehrere Faktoren, deren Summe schließlich das gesamte Ausmaß der Kreatinurie im peripartalen Zeitraum ausmachen. Sicher ist, daß sich die hohe Kreatinausscheidung im Anschluß an die Geburt aus einem absoluten und relativen Kreatinüberschuß ergibt. Die während der Schwangerschaft vermehrte Kreatinsynthese muß sich erst der veränderten Stoffwechsellage durch das Aufhören der Schwangerschaft und den Wegfall der Frucht anpassen.
Für die Kreatinausscheidung im Anschluß an die Geburt konnte keine Abhängigkeit vom Verlauf des Puerperiums gefunden werden. Geprüft wurde unter folgenden klinischen Aspekten: Abgang der Nachgeburt, Lochialfluß und Uterustonus. Über den weiteren Verlauf des Puerperiums und über die Progression der Involution geben die ermittelten Kreatinausscheidungen keinen Aufschluß.

6. Zusammenfassung

1. Bei 40 Kühen wurde vor und nach der Geburt die Kreatinkonzentration im Harn bestimmt.

2. Am 5.-1. Tag vor der Geburt sind 4,27 $\pm$ 2,6µMol/ml Kreatin nachweisbar.

3. Nach Spontangeburten steigt die Kreatinkonzentration am 1. Tag p.p. etwa um das Doppelte (10,3 $\pm$ 4,6µMol/ml) an und erreicht zwischen dem 4.-11. Tag p.p. wieder die vor der Geburt gemessenen Werte.

4. Bei den Kühen, die durch Kaiserschnitt entbunden werden, erreicht die Kreatinkonzentration im Harn erst am 2. Tag p.p. den Maximalwert (11,52 $\pm$ 6,06µMol/ml) und sinkt ab dem 6. Tag p.p. langsam auf die Werte vor der Geburt ab.

5. Die postpartale Kreatinurie von Rindern nach Spontangeburten und nach Sectio caesarea steht in keinem Zusammenhang mit dem Verlauf des Nachgeburtsstadiums und des Puerperiums.

6. Summary

1. In 40 cows the creatine-concentration in the urine was determined before and after parturition.

2. Between the 5.-1. day ante partum 4,27 $\pm$ 2,6µMol/ml creatine was determined.

3. After spontaneous delivery on the 1. day p.p. the creatine-concentration increases to about the double (10,3 $\pm$ 4,6µMol/ml) and decreases between the 4.-11. day p.p. to the amounts which were determined before parturition.

4. In those cows, which delivered by sectio caesarea, the creatine-concentration in the urine reaches the maximum amount (11,52 $\pm$ 6,06µMol/ml) not before the 2. day p.p.. After the 6. day p.p. they decrease slowly to the amounts which were found before parturition.

5. After spontaneous deliveries and after sectio caesarea, the postparturient creatinurie of cattle has no relation to the third stage of parturition, expulsion of the fetal membranes, involution or regression of the uterus.

7. Literaturverzeichnis

AAFJES, J.H.; DeGROOT, T. (1961): Creatine In The Urine Of The Dairy Cow; Brit.vet.J., 117, 201-215

ABDERHALDEN, E.; BUADZE, S. (1930): Fortgesetzte Studien über die Herkunft des Kreatins bzw. Kreatinins im tierischen Organismus; Zugleich ein Beitrag zum Problem des Purinstoffwechsels; Zschr.exper. Med., 69, 561-573

ALBANESE, A.A.; WANGERIN, D.M. (1944): The Creatine And Creatinine Excretion Of Normal Adult Males; Science, 100, 58-60

ALBIN, R.C.; CLANTON, D.C. (1966): Factors Contributing To The Variation In Urinary Creatinine And Creatinine-Nitrogen Ratios In Beef Cattle; J.Anim.Sci., 25, 107-112

BACH, S.J. (1954): Die Rolle des Arginins und der Arginase bei der Krebsentstehung; Angew.Chem., 66, 612-613

BARRENSCHEEN, H.K.; PANY, J. (1948): Methionin und Cholin als Methylüberträger bei der Kreatinsynthese durch tierische Gewebe; Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem., 283, 78-90

BENEDICT, F.G.; DIEFENDORF, A.R. (1907): The analysis of urine in a starving woman; Amer.J.Physiol., 18, 362-376

BENEDICT, J.D.; KALINSKY, H.J.; SCARRONE, L.A.; WERTHEIM, A.R.; DeWITT, ST.jr. (1955): The Origin Of Urinary Creatine In Progressive Muscular Dystrophy; J.clin.Invest., 34, 141-145

BENESCH, F. (1957): Lehrbuch der tierärztlichen Geburtshilfe und Gynäkologie; 2. Auflage, Urban und Schwartzenberg, München, Berlin, Wien

BERNHARDT, W. (1972): Klinische Beobachtungen über die Bedeutung erhöhter Kreatinausscheidung; Z.Neurol., 203, 245-254

BERNHARDT, W. (1977): Der Kreatinhaushalt des Menschen Früherkennung und Klinik der Dekompensation; Georg-Thieme Verlag, Stuttgart

BERNT, E.; BERGMEYER, H.U.; MÖLLERING, H. (1970): Creatin, In: Methoden der enzymatischen Analyse; Hrsg.: Bergmeyer, H.U., Verlag Chemie, Weinheim, 2. Auflage, Bd. I und II, 1724-1728, 277

BLOCH, K.; SCHOENHEIMER, R. (1940): The biological formation of creatine; J.biol.Chem., 133, 633-634

BLOCH, K.; SCHOENHEIMER, R.; RITTENBERG, D. (1941): Rate of formation and disappearance of body creatine in normal animals; J.biol.Chem., 138, 155-166

BLOCH, K.; SCHOENHEIMER, R. (1941a): The biological precursors of creatine; J.biol.Chem., 138, 167-194

BOGATZKI, M.; FISCHER, L. (1951): Über den Kaliumhaushalt des quergestreiften Muskels nach Denervierung; Z.ges.exp.Med., 118, 143-154

BORSOOK, H.; DUBNOFF, J.W. (1940): The formation of creatine from glycocyamine in the liver; J.biol. Chem., 132, 559-574

BORSOOK, H.; DUBNOFF, J.W. (1941): The formation of glycocyamine in animal tissues; J.biol.Chem., 138, 389-403

BORSOOK, H.; DUBNOFF, J.W. (1947): On the role of the oxidation in the methylation of guanidoacetic acid; J.biol. Chem., 171, 363-375

BORSOOK, H.; DUBNOFF, J.W. (1947a): The hydrolysis of phosphocreatine and the origin of urinary creatinine; J.biol.Chem., 168, 493-510

BRUCH, H.; LINKE, A. (1949): Über die postoperative Kreatinurie; Dtsch.med.Wschr., 74, 1294-1297

BUDDECKE, E. (1971): Grundriß der Biochemie; 2. Auflage, Walter De Gruyter & Co., Berlin

BÜRGER, M. (1919): Beiträge zum Kreatininstoffwechsel II. Die Kreatin- und Kreatininausscheidung bei Störungen des Muskelstoffwechsels; Z.exp.Med., 9, 361-399

BÜRGER, M. (1953): Pathologische Physiologie; 4. Auflage, Georg-Thieme-Verlag, Leipzig, S. 367

BÜRGER, M.; RIES, W. (1958): Zum Problem der Fettsucht; Münch.med.Wschr., 100. 258-265

CANTONI, G.L.; VIGNOS, jr. P.J. (1954): Enzymatic mechanism of creatine synthesis; J.biol.Chem., 209, 647-659

CARPENTER, T.M. (1927): The Composition of the Urine Of Steers As Affected By Fasting; Amer.J.Physiol., 81, 519-551

CATHCART, E.P. (1907): Über die Zusammensetzung des Hungerharns; Biochem.Z., 6, 109-148

CHANUTIN, A. (1926): The fate of creatine when administered to man; J.biol.Chem., 67, 29-41

CHEVREUL, M. (1835): Recherches sur la composition chimique du bouillon de viande; J.pharm., 21, 231-242

CLARK, L.C.; THOMPSON, H.; BECK, E.J.; SPRING, Y. (1951a): The excretion of creatine and creatinine during pregnancy; Amer.J.Obstet.Gynec., 62, 576-583

CLARK, L.C.; THOMPSON, H.; BECK, E.J.; JACOBSON, W. (1951): Excretion of creatine and creatinine by children; Amer.J.Dis.Child., 81, 774-783

COHEN, S.; FRAZIER, R.G.; GORDON, H.H. (1953): Metabolism of creatine and guanidoacetic acid in premature and full-term infants; Amer.J.Dis.Child., 86, 752-766

CORNER, G.W.; CSAPO, H. (1953): Action Of The Ovarian Hormones On Uterine Muscle; Brit.med.J., 28, 687-693

CRETIUS, K. (1957): Über den wechselnden Gehalt des menschlichen Uterusmuskels an kontraktilen Proteinen; Gynaecologia (Basel), 143, 192-217

CRETIUS, K. (1957a): Der Kreatinphosphatgehalt menschlicher Skelett- und Uterusmuskulatur; Z.Geburtsh.Gynäk., 149, 113-122

CRETIUS, K. (1957b): Untersuchungen des Adenosintriphosphorsäure-Adenosindiphosphorsäure- und Adenosin-5-monophosphorsäure-Gehaltes menschlicher Skelett- und Uterusmuskulatur; Z.Geburtsh. u. Gynäk., 149, 131-156

CURTIUS, H.CH.; ROTH, M. (1974): Clinical Biochemistry, Principles and Methods; Vol.II, 1138-1139

DeGROOT, T; AAFJES, J.H. (1960): On The Constancy Excretion In The Urine of The Dairy Cow; Brit.Vet.J., 116, 409-418

DIEDRICH, H.-P. (1968): Untersuchungen über den Blutserumspiegel von Kreatin und Kreatinin bei gesunden und kranken Rindern; Med.Vet.Diss., Hannover

DINNING, J.S.; GALLUP, D.W.; BRIGGS, M.H. (1949): Excretion of creatinine and creatine by beef steers; J.biol.Chem., 177, 157-161

DREIBHOLZ, W. (1908): Zur Frage der Kreatinausscheidung im Harn; Med.Diss., Greifswald

EGGLETON, P.; EGGLETON, G.P. (1927): The inorganic phosphate and a labile form of organic phosphate in the gastrocnemius of the frog; Biochem.J., 21, 190-195

EL-MEHYAWI, M. (1959): Studies on metabolism of creatine and creatinine in the dog; Brit.vet.J., 115, 217-218

ERBSLÖH, F. (1963): Muskelkrankheiten; In: Bodechtel, G., Differntialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder; Thieme, Stuttgart

FISHER, R.B.; WILHELMI, A.E. (1937): The metabolism of creatine; 1. A mikromethod for the determination of creatine and creatinine; Biochem.J., 31, 1131-1135

FISKE, CH.; SUBBAROW, Y. (1927): The nature of the "inorganic phosphate" in voluntary muscle; Science, 65, 401-403

FITCH, C.D.; LUCY, D.D.; BORNHOFEN, J.H.; DALRYMPLE, G.V. (1968): Creatine metabolism in skeletal muscle II. Creatine Kinetics in man; Neurology, 18, 32-42

GERBER, G.B.; GERBER, G.; KOSZALKA, T.; MILLER, L. (1962): The rate of creatine synthesis in the isolated perfused rat lever; J.biol.Chem., 237, 2247-2250

GOODALL, F.R. (1966): Progesterone Retards Postpartum Involution of the Rabbit Myometrium; Science, 152, 356-357

GOODALL, F.R. (1965): Degradative Enzymes in the Uterine Myometrium of Rabbits under Different Hormonal Conditions; Arch.Biochem.Biophys., 112, 403-410

GOTTLIEB, R.; STANGASSINGER, R. (1907): Verhalten des Kreatins bei der Autolyse; Zschr.physiol.Chem., 52, 1-41

GRANT, R.A.(1953): Excretion and plasma clearance of endogenous true creatinine in rabbits; Amer.J. Physiol., 174, 79-86

GRANT, R.A. (1964): Chemical changes in the uterus of the rat during late pregnancy and post-partum involution. The effects of lactation and hormone treatment;

GRIFFITHS, W.J.; FITZPATRICK, M. (1967): The effect of age on the creatine in red blood cells; Brit.J.Haemat., 13, 175-180

GROSSMAN, C.M. (1945): The Effect of Amino Acids On Serum And Urine Creatine; J.clin.Invest., 24, 380-383

HAHN, A.; BARKAN, G. (1920): Über die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin. 1. Mitteilung; Zschr.Biol., 72, 25-36

HAHN, A.; MEYER, G. (1923): Über die gegenseitige Umwandlung von Kreatin und Kreatinin. 4. Mitteilung. Die Entstehung von Kreatinin im Organismus; Zschr.Biol., 78, 91-118

HAID, T. (1971): Harnelektrolyte, Kreatin- und Kreatinin-ausscheidung im Urin bei gesunden Kindern bis zum 6. Lebensjahr; Med.Diss., Erlangen

HEILSKOV, N.C.; SCHÖNHEYDER, F. (1955): Creatinuria due to imobilisation in bed; Acta med.Scand., 151, 51-56

HEINSEN, H.A. (1956): Die Zuckerkrankheit. In: Cobet, R.; Gutzeit, K.; Boch, H.E. (Hrsg.), Klinik der Gegenwart, Band 2, S. 589; Urban & Schwartzenberg, München, Berlin

HEYNEMANN, TH. (1912): Zur Frage der Leberinsuffizienz und des Kreatininstoffwechsels während der Schwangerschaft und bei den Schwangerschaftstoxikosen; Z.Geburtsh., 71, 110-162

HOFF, F.; BAYER, R. (1952a): Das Muskelwachstum des menschlichen Uterus unter dem Synergismus von Follikelhormon (F.H.) und Corpus-luteum-Hormon (C.I.H.); Zbl.Gynäk., 28, 1089-1095

HOFF, F.; BAYER, R. (1952b): Hormonale und mechanische Bedingnisse für das Wachstum des menschlichen Uterusmuskels in der Schwangerschaft; Zbl.Gynäk., 28, 1095-1101

HOFFMANN, B.; WAGNER, W.C.; RATTENBERGER, E.; SCHMIDT, J. (1977): Endocrine Relationship during late gestation and parturition in the cow; In: The Fetus and Birth Ciba foundation Symposium, 47, Printed in the Netherlands by Mounton and Co., The Hague, S. 107-125

Hubmann, J. (1950): Über die postoperative Kreatinurie; Med.Diss., Erlangen

HUNTER, A.; CAMPBELL, W.R. (1918): The Amount And The Distribution Of Creatinine And Creatine In Normal Human Blood; J.biol.Chem., 33, 169-191

HUNTER, A. (1922): The physiology of creatine and creatinine; Physiol.Rev., 2, 586-626

HUNTER, A. (1928): Creatine and creatinine; New York: Longmans, Green & Co.

HUNTER, D.L.; ERB, R.E.; RANDEL, R.D.; GARVERICK, H.A.; CALLAHAN, C.J.; HARRINGTON, R.B. (1970): Reproductive Steroids In The Bovine. I. Relationships During Late Gestation; J.Anim.Sci., 30, 47-59

JORDE, W.O. (1955): Untersuchungen über den Kreatinstoffwechsel; Zschr.exper.Med., 126, 145-202

KAESER, H.E. (1976): Muskulatur, Physiologische Grundlagen; Siegenthaler, W. (Hrsg.), In: Klinische Pathophysilogie, 967-970

KARLSON, P. (1974): Kurzes Lehrbuch der Biochemie; 9. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

KESSLER, A.; ALBERS, D. (1934): Zur Frage des Kreatin- und Kreatininstoffwechsels in normaler und pathologischer Gestationsperiode, unter besonderer Berücksichtigung der Serumwerte; Arch.Gyn., 155, 353-362

KETZ, H.A.; VOGEL, G.; LANGE, M.; HEYM, E. (1956): Untersuchungen zur Kenntnis der Nierenfunktion beim Pferd, Mhefte.Vet.med., 11, 575-579

KETZ, H.A. (1960a): Untersuchungen zur Nierenfunktion und renalen Elektrolytausscheidung beim kleinen Wiederkäuer; Arch.exper.Vet.med., 14, 306-320

KETZ, H.A. (1960b): Untersuchungen zur Nierenfunktion und renalen Elektrolytausscheidung beim Kalb und Rind; Arch.exper.Vet.med., 14, 321-335

KIBRICK, A.C. (1965): Creatine in urine: its determination by means of creatine phosphokinase. Observations in normal men and women; J.Clin.Chim.Acta, 11, 408-413

KOUFEN, H.; CONSBRUCH, U. (1972): Kreatinurie als Kriterium in der neurologischen Diagnostik; Fortschr.Neurol. Psychiat., 40, 370-387

KRAUSE, R.A.; CRAMER, W. (1910): The occurence of creatine in diabetic urine; J.of Physiol., 40, Proc.Physiol. Soc., 59, 61-62

KRAUSE, R.A.; CRAMER, W. (1911): Sex and metabolism; J. of Physiol., 42, Proc.Physiol.Soc., 34, 34-35

KREYSEL, H.W.; JÄNNER, M. (1966): Neue Aspekte zur Diagnostik der Dermatomyositis; Arch.klin.exper.Dermatol., 226, 229-238

KUMAR, D.; RUSSEL, J.J.; BARNES, A.C. (1962): Studies on human myometrium during pregnancy. III. Distribution of high energy phosphate compounds; Amer.J.Obstet. Gynec., 84, 586-593

LADD, M.; LIDDLE, L.; GAGNON, J.A.; CLARKE, R.W. (1957): Glomerular and tubular functions in sheep and goat; J.Appl.Physiol., 10, 249-225

LASCH, F. (1932): Über den Einfluß der erloschenen Sexualdrüsenfunktion auf den Kreatinstoffwechsel; Zschr. exper.Med., 81, 314-320

LEHNHARTZ, E.; JENSEN, R. (1941): Über die Herkunft des Muskelkreatins; 1. Mitt. Hoppe-Seylers Z.physiol. Chem., 271, 275-288

LEHR, P. (1958): Die Bedeutung der Clearanceuntersuchung in Form der Dauerinfusionsmethode für die Erkennung der Nierenkrankheiten; Zschr.inn.Med., 13, 260-269, 384-390

LEUTHARDT, F. (1963): Lehrbuch der Physiologischen Chemie, 15. Auflage, W.de Gruyter-Verlag, Berlin

LEVENE, P.A.; KRISTELLER, L. (1909): Factors regulating the creatinine output in man; Amer.J.Physiol., 24, 45-65

LIEBIG, J. (1847): Über die Bestandteile der Flüssigkeiten des Fleisches; Ann.Chem.Pharm., 62, 257-369

LINNEWEH, W. (1927): Über das angebliche Vorkommen des Kreatins und Kreatinins im Erdboden und in der Pflanze; Zschr.Biol., 86, 345-350

LINTZEL, W. (1957): Physiologische Chemie, Zweiter Band, Teil II, S. 369, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg

LOFGREEN, G.P.; GARRET, W.N. (1954): Creatinine excretion and spezific gravity as related to the composition of the 9, 10, 11th rib cut of hereford steers; J.Anim.Sc., 13, 496-500

LOHMANN; K.; OHLMEYER, P. (1956): Physiologische Chemie; 2. Band, S. 581, Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg

MADER, A.; SELTER, E.; SCHELLENBERG, R. (1934): Zur Physiologie des Kreatin-Kreatininstoffwechsels; Zschr.exper.Med., 92, 151-164

MENKES, J.H.; CSAPO, A. (1952): Changes in the adenosine-triphosphate and creatine phosphate content of the rabbit uterus throughout sexual maturation and after ovulation; Endocrinology, 50, 37-43

MENNE, F. (1942): Über die Herkunft des Muskelkreatins; 2. Mitt. Hoppe-Seylers, Z.physiol.Chem., 273, 103-110

MENNE, F. (1952): Über den Kreatin- und Kaliumhaushalt des quergestreiften Muskels nach Denervierung; Z.exper.Med., 119, 6-13

MENNE, F. (1958): Physiologischer und pathologischer Kreatinstoffwechsel; Farmaco Ed.Sci., 13, 733-743

MENNE, F.; HOLLSTEIN, K.; CONRADY, S. (1961): Die Kreatinurie im Wochenbett und nach der Operation von Genitalcarcinomen; Arch.Gynäck, 194, 533-549

MENNE, F. (1965): Untersuchungen über den Muskel- und Kreatinstoffwechsel im gesunden und kranken Organismus; Westdeutscher Verlag, Köln und Opladen

MILHORAT, A.T. (1953): Creatine and creatinine metabolism and diseases of the neuro-muscular system; In: Metabolic and toxic diseases of the nervous systems; Hrsg.: Merrit, H.H.; Hare, C.C.; Williams & Wilkins Comp., Baltimore

MULDOWNEY, F.P.; CROOKS, J.; BLUHM, M.M. (1957): The relationship of total exchangeable potassium and chloride to lean body mass, red cell mass and creatine excretion in man; J.clin.Invest., 36, 1375-1381

MYERS, V.C.; FINE, M.S. (1913): The creatine content of muscle under normal conditions. Its relation to urinary creatinine; J.biol.Chem., 14, 9-26

MYERS, V.C.; MANGUN, G.H. (1940): Comparative Studies on Creatine, Phosphorus, And Potassium In Various Muscle Tissues; J.biol.Chem., 132, 701-709

NIE, N.H.; HULL, C.H.; JENKINS, J.G.; STEINBRENNER, K.; BENT, D.H. (1975): SPSS, Statistical Package For The Social Sciences, Second Edition, McGraw-Hill Book Company, New York, 267-271; SPSS 7, Statistik-Programm-System für die Sozialwissenschaften (Deutsche Bearbeitung: Beutel, P. et al., Fischer Verlag, Stuttgart, New York)

ORR, J.B. (1918): Creatine excretion in ruminants; Biochem. J., 12, 221-230

PILSUM van, J.F.; WAHMAN, R.E. (1960): Creatine and Creatinine in the carcass and Urine of Normal and Vitamin E-deficient Rabbits; J.biol.Chem., 235, 2092-2094

PITTS, R.F. (1943/44): A renal reabsorptive mechanism in the dog common to glycin and creatine; Amer.J. Physiol., 140, 156-167

PROBST, Th. (1919): Kreatin und Kreatinin-Untersuchungen bei der Verdauung verschiedener Eiweißkörper; Med.Diss., Zürich

PUPPATO, A. (1922): Untersuchungen über die Kreatin-Kreatinin-Ausscheidung im normalen und pathologischen Harn; Med.Diss., Zürich

RICHARDSON, H.B.; SHORR, E. (1935): The creatine metabolism in atypical Graves' disease; Trans.Assoc. Amer.Phys., 50, 156-159

RICHTER, J.; GÖTZE, R. (1978): Tiergeburtshilfe, 3.Auflage Hrsg.; Rosenberger, G.; Tillmann, H., Paul Parey, Berlin, Hamburg

ROTHAUGE, C.F.; MENSE, G. (1959): Kritik, Grenzen und Indikation der Clearance in der Urologie; Zschr. Urol., 52, 89-96

SALVATORE, C.A. (1962): The significance of the myometrial cell hypertrophy during pregnancy (Critical Review); Ergebn.allg.Path.path.Anat., 42, 148-169

SCHEUNERT, A.; TRAUTMANN, A. (1965): Lehrbuch der Veterinär-Physiologie; 5. Auflage, Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg

SCHWENK, A.; SCHWENK, E.; KÜNNECKE, U. (1953): Untersuchungen über die Kreatinin- und Kreatinausscheidung im Urin bei Mädchen im Reifealter; Z.Kinderheilk., 72, 293-305

SELKERT, E.E. (1952): Comparison of Creatinine and inulin clearance in the dog during hypoxia; Proc.Soc.Exper. Biol.Med., 81, 374-376

SHAFFER, P. (1908): The excretion of Kreatinin and Kreatin in health and disease; Amer.J.Physiol., 23, 1-22

STIEVE, H. (1932): Über die Neubildung von Muskelzellen in der Wand der schwangeren menschlichen Gebärmutter; Zbl.Gynäk., 56, 1442-1451

TANZER, M.L.; GILVARG, CH. (1959): Creatine and Creatine Kinase-Measurement; J.biol.Chem., 234, 3201-3204

THORN, G.W. (1936): Creatine studies in thyroid disorders; Endocrinology, 20, 628-634

TIERNEY, N.A.; PETERS, J.P. (1943): The mode of excretion of creatine and creatine metabolism in thyroid disease; J.Clin.Invest., 22, 595-602

VERZAR, F.; HUBER, K. (1956): Der Einfluß von Vit. E auf den Kreatinstoffwechsel von muskeldystrophischen Ratten; Internat.Zschr.Vitaminforsch., 27, 394-403

WALKER, J.B. (1959a): Repression of arginine-glycine transamidinase activity by dietary creatine; Biochim. Biophys. Acta, 36, 574-575

WALKER, J.B.; WALKER, M.S. (1959b): Formation of Creatine from Guanidinoacetate in Pancreas; Proc.Soc.exp. Biol.(N.Y.), 101, 807-809

WALKER, J.B. (1960): Metabolik control of creatine biosynthesis. I. Effect of dietary creatine; J.biol.Chem., 235, 2357-2361

WALKER, J.B. (1961): Metabolik control of creatine biosynthesis. II. Restoration of transamidinase activity following creatine repression; J.biol.Chem., 236, 493-498

WEBER, E. (1972): Grundriß der biologischen Statistik 7. Auflage, Gustav-Fischer Verlag, Stuttgart

WERLE, E.; SCHIEVELBEIN, H. (1957): Physiologische Chemie; Band II, 138-141, Springer-Verlag, Berlin,Göttingen, Heidelberg

WILDER, V.M.; MORGULIS, S. (1953): Creatinuria in normal males; Arch.Biochem.Biophys., 42, 69-71

WILKINS, L.; FLEISCHMANN, W. (1946): Effects Of Thyroid On Creatine Metabolism With A Diskussion Of The Mechanism of Storage And Excretion Of Creatine Bodies; J.clin.Invest., 25, 360-377

Für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung möchte ich Herrn Professor Dr. M. Rüsse recht herzlich danken.

L e b e n s l a u f

Eva Schmid:		geb. Roßner, geboren am 2. April 1947 in Nürnberg
Eltern	:	Max Roßner Hella Roßner-Böhnlein, geb. Böhnlein
1953-1957	:	Besuch der Volksschule in Nürnberg
1957-1961	:	Städt. Mädchenoberrealschule Labenwolf
1961-1965	:	Wilhelm Löhe Gymnasium
1965-1968	:	Landschulheim Reichersbeuern, Max Rill Schule
1968	:	Abitur
1968-1971	:	Studium der Tiermedizin an der Universität Gießen
1971-1974	:	Studium der Tiermedizin an der Universität München
1974	:	Tierärztliches Staatsexamen
1974	:	Eheschließung mit Dr. Günter Schmid
1977	:	Beginn mit den Arbeiten für die vorgelegte Dissertation